

特別講演会要旨

雑誌名	東北医学雑誌
巻	114
号	2
ページ	261-264
発行年	2002-12
URL	http://hdl.handle.net/10097/51298

特 別 講 演 会 要 旨

2002 年 7 月から 11 月までの間に東北医学会主催で行われた特別講演会は次のとおりです。

1. 2002 年 7 月 1 日 (月) 呼吸器再建研究分野担当

Rubin M. Tudor 博士: ジョンスホプキンス大学医学部病理学講座

“Failure of lung maintenance programs: A novel hypothesis for cigarette-smoke induced emphysema”

要旨: Cigarette smoke-induced lung disease has rapidly become the leading fourth cause of mortality morbidity in the world. The epidemics of cigarette smoke-induced lung disease has reached intolerable levels and is compromising healthcare policies worldwide. Part of the spectrum of the cigarette smoke-induced lung disease includes chronic obstructive pulmonary diseases (COPD). Both Dr. Norbert Voelkel, my close collaborator in Denver, and me have developed the novel hypothesis to explain cigarette smoke-induced emphysema. Recognizing that the currently held hypothesis of protease/anti-protease imbalance and chronic lung inflammation cannot account for all of the cellular destruction ongoing in emphysematous lung, we have proposed a vascular hypothesis in which failure of the lung cellular molecular maintenance program that allows the survival of endothelial cells and alveolar epithelial cells in alveolar septa is interrupted by cigarette smoke. It follows that endothelial cell apoptosis and epithelial cell apoptosis finally result in the destruction of alveolar septi. Therefore, this novel hypothesis, that cigarette smoke affects cellular signaling in the lung complements the currently held hypothesis of protease/anti-protease imbalance and inflammation. Our novel paradigm has been developed on concomitant human lung tissue based studies and animal models. Using human tissue, we have demonstrated that the human emphysematous lung has decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor II. Furthermore, this decreased expression of VEGF related molecules is associated with increase in alveolar septal cell death. Our animal model is based on VEGF Receptor II blockade using a chemical compound. This model develops emphysema within three weeks after injection of the VEGF Receptor blocker. Further-

more this process is also associated with and dependent on alveolar septal apoptosis. More recently, we have expanded this paradigm to include oxidative stress as an amplifier, modifier and effector of the lung septal cell destruction in this model. In addition, recent data showing that immunization of rats with endothelial cells induces emphysema lends full support for the key role of endothelial cells and the capillary network in the lung in the process of emphysema. Our work may lead to the development of novel biomarkers for following up the disease and novel therapeutic targets.

(文責: 星川 康)

2. 2002 年 7 月 22 日 (月) 免疫学分野担当

Ian E. Alexander 博士: ウェストミード小児病院小児医学研究所遺伝子治療研究部

“The biological and practical challenges of gene therapy for SCID-X 1”

要旨: X 連鎖重症複合免疫不全症 (SCID-X 1) は、繰り返す下痢や感染症により、骨髓移植を受けない限り生後 1 年以内に死亡する遺伝性の免疫不全症である。サイトカイン共通受容体 γ 鎖 (γc) の機能不全が SCID-X 1 の原因であり、 γc を使用する IL-7 や IL-15 の情報伝達障害が T 細胞や NK 細胞の分化障害を引き起こす。HLA の適合するドナーは 20% の症例で得られるのみで、ドナーの得られない症例に対し、正常 γc を患者の血液幹細胞に cDNA 導入することによる遺伝子治療がフランスで成功した。オーストラリアでも同様のシステムで既に 11 例の患者に遺伝子治療をおこなった。 γc の cDNA を組み込んだレトロウイルスベクターを患者骨髓 CD34 陽性細胞に感染させ、in vitro で IL-3, Flt-3L, SCF, TPO など各種サイトカイン存在下に培養した後患者へ戻した。治療 14 日後からウイルス由来の γc mRNA が検出され、75 日後頃より T 細胞の回復、および γc 発現を確認している。また、T 細胞出現の時期から便中のロタウイルスの排出がなくなるなど、免疫機能の回復が認められている。その症例中、T 細胞が欠損、NK 細胞が存在する非定型 SCID-X 1 があり、その γc 遺伝子解析を行ったところ、スプライスサイトの異常により、極めて少量の正常 γc が発現していることが分かった。おそらく少量の γc は T 細胞分化に必要な IL-7 情報伝達には不十分であるが、NK 細胞分化に必要な IL-15 情報伝達には十分であった可能性があり、興味深かった。

(文責: 浅尾裕信)

3. 2002年8月1日(木) 神経内科担当
Brian G. Weinshenker 教授: メイヨークリニック
 神経内科
“Plasma exchange for acute, severe attacks of demyelinating disease”
4. 2002年8月3日(土) 病理診断学分野担当
Nicholas David James 博士: パーミンガム大学臨
 床腫瘍学
“The Changing Face of LH-RH Agonist”
5. 2002年9月11日(水) 産婦人科担当
Rita Cortvrindt 博士: ブリュッセル自由大学
“In vitro culture of small follicles in mouse and human”
6. 2002年9月11日(水) 産婦人科担当
Johan Smits 教授: ブリュッセル自由大学
“In vitro maturation of oocytes from small antral follicles”

要旨: 近年ヒト未成熟卵の *In Vitro* Maturation (体外成熟培養, 以下 IVM) に関心が集まっている。現在のように排卵誘発の後卵胞から採卵する代わりに、最小限の薬剤投与で未成熟な小さい卵胞から卵を得て体外で成熟させ、体外受精 (IVF) や顕微授精 (ICSI) を行うものである。これにより卵巣過剰刺激症候群など過剰な排卵誘発による諸問題が解決できる。しかし、本法には種々の技術的に克服すべき問題が山積し、現在のところ IVM-IVF による着床率は現行の IVF の3分の1程度である。6 mm 以下の卵胞から得た未熟卵を体外成熟培養後に使用しても、胚盤胞形成までに至っていない。また、卵胞が 12 mm 以上となれば主席卵胞が出現し他の卵胞が閉鎖して卵の採取ができなくなるため、採卵は卵胞径が 6~12 mm で行う。受精卵のその後の発生を改善させ着床率を向上させるためには、卵活性化能を保ちながら卵の成熟を助長する成長因子や種々のホルモンを供給できうる培養システムが望まれるが、この点については今後更に改良検討されなければならない。依然研究をかさねなければならない問題はあがあるが、IVM は臨床導入された場合種々のメリットがあり、今後不妊治療の新しい力となると考えている。

(文責: 村上 節)

7. 2002年9月14日(土) 精神神経学分野担当
D.G.A. Kasteleijn-Nolst Trenité 博士: オランダ
 アルクマールメディカルセンター
“Videogames and Epilepsy”

要旨: テレビゲーム (video games, electronic screen

games) は 80 年代から急速に普及し、電子ゲーム誘発発作 (electronic screen game-induced seizures, ESGS) に関する症例報告が重ねられ、ESGS 国内共同研究 (121 例)¹⁾ と ESGS ヨーロッパ共同研究 (352 例)²⁾ の成果が最近になって報告された。

特に若年者はテレビやコンピューター画面の視覚刺激に強く反応することがあり、脳波上、光突発反応 (photoparoxysmal response, PPR) が誘発される。刺激画面の分析から、PPR は単なる図形だけでなく、図形や色の点滅によって誘発され、12 Hz の赤/青の点滅 (ポケモンの問題映像) は極めて刺激的な映像であることが確かめられた。PAL 方式のテレビが使用されているヨーロッパでは、画面に内在する 50 Hz > 100 Hz の点滅成分も PPR を誘発する一因になっていた。刺激を受ける総網膜領野の大きさにも関わりがあるため、視聴者が画面と距離を置くほど PPR の賦活効果は減弱する。ESGS を誘発するその他要因として空間認知、手指や眼球運動の関与が想定され、ストレスや疲労も促進因子として作用するものと思われる。ESGS を有する症例の多くは部分発作を持つてんかん者であったが、その所見をビデオを使って解説した。

- 1) 山内俊雄. ESGS 国内共同研究会報告書: 電子ゲーム誘発発作に関する研究。ヨーコー印刷, 1999.
- 2) Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, et al. Video games are exciting: a European study of video game-induced seizures and epilepsy. *Epileptic Disord* 2002; 4: 121-8.

(文責: 高橋剛夫)

8. 2002年9月17日(火) 放射線治療科担当
Zhongxing Liao 博士: 米国テキサス大学エム
 ディー・アンダーソン癌センター放射線腫瘍科
“Current treatment of NSCLC”

要旨: NSCLC の放射線治療は、従来照射単独 60Gy/30 回が標準治療とされてきたが、治療効果は不十分であった。最近の meta analysis で、化学療法の併用が 2 年生存率を 4%、5 年生存率を 2% 有意に改善するとの結果が得られ、NCCN-2002 ガイドラインでも放射線と化学療法との併用が III 期肺癌の標準療法とされた。併用療法のうち sequential therapy は、高強度の化学療法が可能で、その効果により照射容積を減らすことができるメリットがあるが、resistant cell の残存、局所効果に劣る等の問題点がある。照射単独に比べ遠隔転移の減少が得られている。一方、concurrent therapy は、放射線治療と化学療法との相乗効果が得られ、局所制御に優れている。Furuse らは、concurrent therapy と sequential therapy とを比較し、concurrent therapy が 5 年生存率、局所制御率において優れることを示した。これらの結果を踏まえ、RTOG94-10 では induction chemotherapy と concurrent chemotherapy を組み

合わせたプロトコール，治療強度が増すにつれ急性毒性の増加が問題となっている。他方，放射線防護剤，molecular targets など，治療効果比を上げる新しい試みも進められており，臨床試験も開始されている。

III 期 NSCLC の現時点における標準治療は concurrent chemoradiotherapy といえるが，更なる治療成績の改善には，新しい combination therapy の確立が必要である。

(文責：有賀久哲)

9. 2002 年 10 月 7 日 (月) 産婦人科担当

Julian T. Parer 教授：カリフォルニア大学サンフランシスコ校産婦人科

“How did NICHD committee on FHR reach the agreement?”

要旨：平成 14 年 10 月 7 日，アメリカ UCSF の Parer 教授より，胎児心拍モニタリングの意義と今後の課題に関する講演が行われた。

胎児の well being の評価法として，fetal heart rate (FHR) monitoring が重要であることは周知の事実である。しかし，現在までに報告されている randomized controlled trials (RCT) による FHR monitoring の有用性に関する検討では，一定の明確な結論は出ていない。その理由としては，対象患者数に問題があったり FHR pattern の解釈に問題があるからである。事実 monitoring 施行群では fetal asphyxia に対する over diagnosis が多くなり結果的に帝王切開率が上昇してしまう傾向に有る。以上から，適切な治療に対する gold standard を確立するためには，よくデザインされた RCT が必須であることは明らかである。最近，米国においても FHR pattern interpretation の標準化の試みが成されてきたが，各医師間の判断の相違に関する信頼性や specific FHR pattern がその後の児の神経学的予後に関連するか不明確であることなどが問題となり大きな進展はなかった。

最後に Parer 教授より，適切な FHR interpretation による適切な医療処置（帝王切開などの急速遂娩）施行の為に現時点でリーズナブルなアルゴリズムが示されたが，本邦においても独自の検討が急務であることを痛感した。

(文責：菅原準一)

10. 2002 年 10 月 18 (金) 病理診断学分野担当

Bruce Richard Carr 博士：米国テキサス大学サウスウェスタンメディカルセンター産婦人科生殖内分泌分野

“Regulation of adrenal androgen secretion-new concepts”

11. 2002 年 10 月 18 日 (金) 病理診断学分野担当

William Rainey 博士：米国テキサス大学サウスウェスタンメディカルセンター産婦人科生殖内分泌

分野

“Transcriptional Regulation of Aldosterone Synthesis”

12. 2002 年 10 月 21 日 (月) 腎・高血圧・内分泌科担当

Brian J. Morris 教授：Basic & Clinical Genomics Laboratory, Department of Physiology and Institute for Biomedical Research, The University of Sydney

“New findings on human renin gene expression : Discover of molecular mechanisms of posttranscriptional control and of a new splicing factor”

13. 2002 年 10 月 26 日 (土) 眼科学分野担当

Duco Hamasaki 教授：パスカン・パルマー眼研究所
“Experimental ocular ischemic syndrome”

要旨：眼虚血症候群 (Ocular Ischemic Syndrome: OIS) は，内頸動脈の閉塞により眼循環が低下し，視力低下や視野狭窄などの視機能障害が生じ，さらに血管新生緑内障などの合併症により失明に至る重篤な疾患である。この疾患の動物モデルとして，Sprague-Dawley, Long-Evans および Wister ラットに対して両内頸動脈を結紮する実験系を確立し，その網膜について組織学的および電気生理学的解析を行った。組織学的解析では，内頸動脈結紮後にいずれのラットにおいても網膜神経細胞の減少と網膜各層の菲薄化がみられ，その変化は経時的に進行した。また，視細胞外節の長さも短縮し，その形態にも異常がみられた。網膜電位図 (ERG) では，a 波および b 波の減弱がいずれのラットにも認められた。これらの変化は，眼虚血症候群の所見と一致しており，有用な実験系と思われた。但し，網膜組織の病変および網膜電位図の異常にはラットの種により違いがみられ，種によって虚血による障害に差が認められることが明かとなった。これらの違いは，血管の構築と関連し生じたものと推測された。

(文責：山口克宏)

14. 2002 年 10 月 31 日 (木) 産婦人科担当

Serdar E. Bulun 教授：イリノイ大学シカゴ校産婦人科

“Aromatase/cox-2 Hypothesis for Endometriosis: Filling the Molecular Gaps”

要旨：子宮内膜症は生殖年齢女性の約 2～10% に認められ不妊や下腹部痛の原因となる慢性疾患である。従来より子宮内膜症はエストロゲン依存性の疾患であることが知られており，その生物学的動態は細胞外のエストロゲン濃度によって強く影響をうける。

近年，血液中のエストロゲン濃度よりも組織内でのエストロゲン濃度の重要性が指摘されるようになってきた。アロマターゼは性ステロイドホルモン生合成の最終段階で，

アンドロゲンよりエストロゲンへの芳香環化反応を触媒する律速酵素である。本酵素の発現亢進はエストロゲンの過剰生成を引き起こし、種々の現象に関与することが知られている。また、卵巣・胎盤・精巣に存在する他、脳・皮膚・骨髄・肝臓など様々な臓器に存在する。これまでに子宮内膜症ではアロマターゼの発現が著しく亢進していることがわかっており、さらにその発現はプロスタグランジン E2 (PGE2) によって強く誘導されることが明らかになった。子宮内膜間質細胞の培養実験においてエストロゲンは COX-2 (cyclo-oxygenase type 2) を刺激することによって PGE2 を誘導することが確認された。このように増殖性かつ炎症性の性格を持った子宮内膜症において、アロマターゼ・エストロゲンおよび PGE2 の positive feedback loop により局所において持続的にエストロゲンが供給されていると推察された。

(文責：宇都宮裕貴)

15. 2002 年 11 月 11 日 (月) 国際保健学分野担当

Doborah R. Fischer 氏：メイヨークリニック質改善推進室

“Building Concepts and Confidence in Your Healthcare Safety System”

要旨：11 月 11 日 (月) 良陵会館記念ホールにおいて、米国メイヨークリニックの質改善推進室 (医療安全担当) のデボラ・フィッシャー氏をお招きして、特別講演会「医療を安全に行うために私たちは何を考え何をしなければならないか—メイヨークリニックの実践に学ぶ」を開催しました。附属病院をはじめ東北各地から 140 名が参加されました。名実ともに世界のトップレベルにあるメイヨークリニックにおいても医療ミスは避けられず、医療ミスを減らし医療事故を起こさないようにするために 1999 年から次のような理念に基づいて医療安全の取組みを全病院的に開始しています。

<メイヨークリニックにおける医療安全の理念>

“Mayo Clinic Rochester fully supports a system that produces safe care and a high reliability environment for patients and staff through: (1) Establishing a learning environment that promotes accountability for actions, (2) Expecting teamwork that promotes open communication among all members of the healthcare team, including patients and families, (3) Embracing innovation which proactively targets the identification and elimination of system vulnerabilities, (4) Increasing patient's participation in their care.”

「安全な医療」の中でとくに重視している「患者さんの安全の確保」については、(1) DETECTION of system problems, (2) REVENTION of harm, (3) MITIGATION

of events, (4) IMPROVEMENT of health outcomes, を基本に取り組んでいます。講演ではとくに投薬まちがいと転倒転落を中心に、医療の安全性を高める病院各層の活動とこれを推進する組織体制作りについて紹介されました。各種投薬治療に関する標準化の推進 (インスリン・スライディングスケールの統一、化学療法の標準化など)、安全確保のためのリーダーシップの確立とインフラの整備 (高濃度カリウム塩製剤を病棟に置かない、各病棟に薬剤師を配置し入院時に薬剤師が投薬歴を聴取する、略記した指示は受け付けられないなど)、安全文化の浸透 (真実を告げ、失敗を非難するのではなく、システムを改善する)、の重要性が強調されました。めざしていることは日本と同じですが、ひとつひとつ組織を挙げて具体的に取り組んでいること、みんなの、そして当然の取組みであるという認識を共有している点が印象的でした。

(文責：上原鳴夫)

16. 2002 年 11 月 14 日 (木) ゲノム生物学分野担当

Primo Schär 博士：チューリヒ大学医学放射線生物学研究所

“Repair of mutagenic DNA base damage mediated by thymine DNA glycosylase—a potential tumor suppressor”

要旨：塩基除去修復にかかわる酵素の化学修飾とその意義について、以下のような報告があった。

(1) チミン DNA グリコシラーゼの small ubiquitin-like modifier による修飾

チミン DNA グリコシラーゼは DNA の脱プリン部位に結合し、突然変異につながるような反応からこの部位を保護していると考えられる。Small ubiquitin-like modifier によって修飾されたチミン DNA グリコシラーゼは、DNA 結合能を失い脱プリン部位から離脱するが、これによって脱プリン部位は除去修復系によって修復されるようになると思われる。

(2) チミン DNA グリコシラーゼのユビキチン化

チミン DNA グリコシラーゼは細胞周期の S 期において消失するが、この調節はユビキチン化による。

(3) DNA ポリメラーゼ β のアセチル化

p 300 によって DNA ポリメラーゼ β がアセチル化されると、ポリメラーゼ活性に変化はないが、5'-deoxyribose-phosphate lyase 活性が低下する。この lyase 活性は、DNA 損傷部位に生成した 5' 断端を ligation 可能な形にして、合成された short patch の 3' 端との結合を結果的にもたらすものである。この活性の低下は、除去修復の short patch の経路から long patch の経路への移行につながると考えられる。

(文責：小村潤一郎)